

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局
 530,046 12R 2005

(43) 国際公開日
2004 年 4 月 15 日 (15.04.2004)

PCT

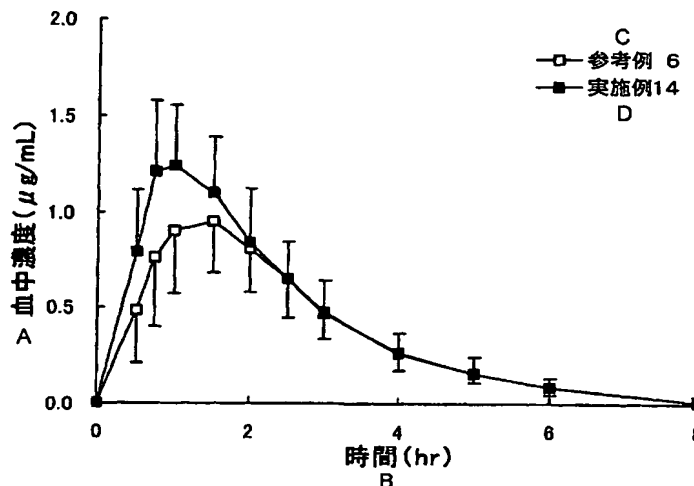
(10) 国際公開番号
WO 2004/030673 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/546, 104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).
47/26, 47/38, 9/14, 9/20, A61P 31/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/005461 (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 横井 由紀子 (YOKOI, Yukiko) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 近勢 茂 (CHIKASE, Shigeru) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 山口 博之 (YAMAGUCHI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒555-0011 大阪府大阪市西淀川区竹島2-6-10 明治製菓株式会社 淀川工場内 Osaka (JP).
- (22) 国際出願日: 2003 年 4 月 28 日 (28.04.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-290367 2002 年 10 月 2 日 (02.10.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒
- (74) 代理人: 吉武 賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: ANTIBACTERIAL MEDICINAL COMPOSITION OF ENHANCED ORAL ABSORPTIVITY

(54) 発明の名称: 経口吸収性が改善された抗菌性医薬組成物



A...BLOOD CONCENTRATION (µg/mL)
 B...TIME (hr)
 C...REFERENTIAL EXAMPLE 6
 D...EXAMPLE 14

(57) Abstract: Cefditoren pivoxil pharmaceuticals that can be safely administered to patients and that not only enhances the wetting of cefditoren pivoxil but also retains amorphous particles of high oral absorptivity in a liquid for a prolonged period of time to thereby attain an enhancement of absorptivity through gastrointestinal tracts. In particular, a medicinal composition comprising amorphous cefditoren pivoxil and a sucrose fatty acid ester, which is produced by performing mixing or wet granulation of particles containing amorphous cefditoren pivoxil, while maintaining the particulate state, and a sucrose fatty acid ester.

(57) 要約: 本発明は、患者に安全に投与することが可能であり、かつ、セフジトレン ピボキシルの濡れ性を改善するだけでなく、経口吸収性の高い非晶質粒子を液体中で長時間維持することにより消化管からの吸収性がより改善されたセフジトレン ピボキシル製剤を

[続葉有]



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

経口吸収性が改善された抗菌性医薬組成物

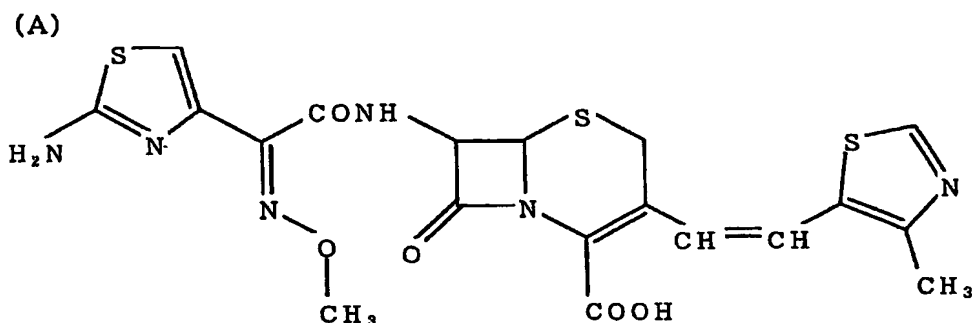
発 明 の 背 景

発明の分野

本発明は、経口吸収性が改善された抗菌性医薬組成物に関し、更に詳細には、非晶質セフトレン ピボキシルを含んでなる抗菌性医薬組成物に関する。

背景技術

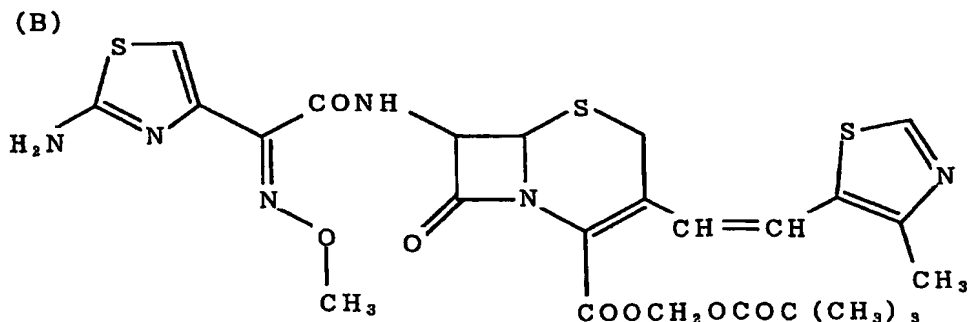
抗菌性化合物であるセフトレン (Cefditoren) は式 (A) :



で表されるセフェム化合物である。その化学名は、(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エテニル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸である。この化合物は特公平3-64503号公報において、7-[2-メトキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体、シス異性体)の化学名で記載されている。

このセフェム化合物の経口投与時の消化管吸収性(以下、この意味で単に「経口吸収性」ということがある)を高めることを目的として、そのセフェム化合物の2位カルボン酸基がピバロイルオキシメチル基でエステル化させてあるセフジ

トレンのピバロイルオキシメチルエステルはセフジトレン ピボキシル (Cefditoren Pivoxil) と呼ばれる。このプロドラッグ化合物は、式 (B) :



で表わされ、その化学名は (－)－(6R, 7R)－7－〔(Z)－2－(2－アミノチアゾール－4－イル)－2－メトキシイミノアセトアミド〕－3－〔(Z)－2－(4－メチルチアゾール－5－イル)エテニル〕－8－オキソ－5－チア－1－アザビシクロ〔4. 2. 0〕オクト－2－エン－2－カルボン酸 2, 2－ジメチルプロピオニルオキシメチルエステルである。このエステル化合物は酸型の元の薬物と比較して高い経口吸収性を示し得るものと一般に考えられている。しかしながら、セフジトレンのエステル化は必ずしも満足し得る程度に経口吸収性の増強または向上をもたらさなかった。

セフジトレン ピボキシルの経口吸収性を向上させるべく、シクロデキストリン、あるいは水溶性のセルロース系高分子誘導体であるヒドロキシプロピルセルロースをセフジトレン ピボキシルに配合した製剤が提案された (特公平6－78234号公報および特開平7－17866号公報)。しかしながらセフジトレン ピボキシルへのシクロデキストリンの添加はセフジトレン ピボキシルに由来の苦味を非常に増強させることになり、またヒドロキシプロピルセルロースの添加により得られる錠剤または顆粒剤の製剤が嵩高くなって服用しづらくなるという問題が生じた。

これらの問題を解決すべく、水溶性カゼイン塩をセフジトレン ピボキシルに配合した製剤が近年に提案された (特許第2831135号公報)。しかしながら、カゼインが牛乳由来のタンパク質であるため、牛乳アレルギーを有する患者への投与はできなかった。

このように、セフジトレン ピボキシルを患者に安全に投与することが可能で、かつその薬効を期待するに十分な経口吸収性を確保する製剤が求められていた。

一方、難溶性薬物の経口吸収性を向上させる手段として、難溶性薬物を高分子基剤および非イオン性界面活性剤の存在下で非晶質化してなる固体組成物がWO 96/19239号公報に開示されている。上記組成物は液体に分散したときに薬物の非晶質が維持され、イヌに経口投与した場合の最高血中濃度（Cmax）および血中濃度曲線下面積（AUC）の増大が図られること、すなわち、経口吸収性の向上が図られることが記載されている。しかし、即効性の指標となる最高血中濃度到達時間（Tmax）の短縮は達成されていない。また、開示された固体組成物は、薬物、高分子基剤、および非イオン性界面活性剤が分子状態で混合していること、すなわち、固体分散体の状態であることが大きな特徴である。更にまた、このような製剤を製造するために噴霧乾燥法が使用されているが、噴霧乾燥法においてはジクロロメタン等の溶媒を使用する場合があり、その際には環境対策や安全性確保が必要となる。

また、特許第3290970号公報には難溶性薬物の経口吸収性を向上させる手段として難溶性NSAIDsと水溶性高分子基剤と非イオン性界面活性剤とを含有する固形製剤が開示され、その特徴として、難溶性NSAIDsが結晶の形態であることが挙げられている。

更に、WO99/34832号公報には結晶学的に安定な非晶質セファロスポリン組成物とその製造法が開示され、セファロスポリンを非晶質化することにより経口吸収性の改善が図られることが開示されている。また、特開2001-131071号公報には非晶質セフジトレン ピボキシルの製造法が開示され、セフジトレン ピボキシルを非晶質化することにより経口吸収性の改善が図られることが開示されている。更に、WO02/87588号公報にはセフジトレン ピボキシル結晶に有機高分子を混合し、粉碎して非晶質組成物を製造する方法が開示されている。

発明の概要

しかしながら、本発明者らが確認したところ、セフジトレン ピボキシルの結

晶を十分に懸濁させた懸濁液は非晶質の懸濁液と比較してイヌにおける経口吸収性が著しく低かった。このため特許第3290970号公報に開示された方法はセフジトレン ピボキシルには実用上適用できないことが分かった。その一方で、非晶質セフジトレン ピボキシルは溶液中で結晶に変化しやすいことから、非晶質セフジトレン ピボキシルを含んでなる抗菌性医薬組成物については依然として改良の余地があるといえる。

本発明者等は今般、非晶質セフジトレン ピボキシルをショ糖脂肪酸エステルと単に混合することにより、非晶質セフジトレン ピボキシルの結晶化が抑制されることを見いだした。本発明者等はまた、非晶質セフジトレン ピボキシルとショ糖脂肪酸エステルとの物理的混合物を含んでなる固形組成物が、吸収性および即効性に優れていることを確認した。非晶質化した薬物を製剤化するに当たって、有効成分を単に混合した製剤は固体分散体やシクロデキストリン等との可溶性複合体よりも吸収性および即効性において劣ると認識されていたことから、この事実は驚くべきものであった。

すなわち本発明は、患者に安全に投与することが可能であり、かつセフジトレン ピボキシルの濡れ性を改善するだけでなく、経口吸収性の高い非晶質粒子を液体中で長時間維持することにより消化管からの吸収性がより改善されたセフジトレン ピボキシル製剤の提供をその目的とする。

本発明によれば、非晶質セフジトレン ピボキシルとショ糖脂肪酸エステルとを含んでなる医薬組成物であって、非晶質セフジトレン ピボキシルを含有する粒子をその粒子状態を維持したままショ糖脂肪酸エステルと混合または湿式造粒してなる医薬組成物が提供される。

本発明による医薬組成物によれば、非晶質セフジトレン ピボキシルの非晶質の状態を長期にわたって維持することができ、セフジトレン ピボキシルの経口吸収性および即効性に優れている点で有利である。本発明による医薬組成物はまた、濡れ性に優れていることから水溶液に対する高い分散性や溶出性が期待できる。本発明による医薬組成物は、非晶質セフジトレン ピボキシルを含有する粒子をショ糖脂肪酸エステル等と単純に混合することにより製造でき、製剤化工程において溶媒が不要であることから、製造操作が簡便で、かつ安全面および環境

面でも問題がない点で有利である。

図面の簡単な説明

図1は、本発明による医薬組成物（実施例14）および参考例6の組成物を健康成人に経口投与したときの血中セフジトレン濃度推移（ $n=24$ の平均 \pm S.D.）を示した図である。

発明の具体的説明

本発明による医薬組成物において、非晶質セフジトレン ピボキシルは粒子内に存在し、シヨ糖脂肪酸エステルはその粒子外に存在する。このような粒子としては非晶質セフジトレン ピボキシルから実質的になる粒子や、非晶質セフジトレン ピボキシルと、シヨ糖脂肪酸エステル以外の1種以上の薬学上許容される添加剤（例えば、水溶性高分子）との混合物から構成された粒子が挙げられる。

非晶質セフジトレン ピボキシルを含有する粒子は市販されているものを使用しても、公知の方法に従って製造したものを使用してもよい。非晶質セフジトレン ピボキシルから実質的になる粒子は特公平3-64503号公報に記載される方法に従って製造できる。非晶質セフジトレン ピボキシルから実質的になる粒子はまた、例えば、セフジトレン ピボキシル溶液を低溶解性有機溶媒で沈殿することにより、セフジトレン ピボキシルの酢酸エチル溶液をイソプロピルエーテルで沈殿することにより、セフジトレン ピボキシル溶液を噴霧乾燥することにより、セフジトレン ピボキシル溶液を凍結乾燥することにより、あるいは結晶セフジトレン ピボキシルを粉碎することにより、製造することができる。このような粒子の製造にあたっては特開2001-131071号公報を参照できる。非晶質セフジトレン ピボキシルと水溶性高分子との均質混合物から構成された粒子は、例えば、セフジトレン ピボキシルと水溶性高分子とを共沈殿させることにより製造することができる。このような粒子の製造にあたっては、WO99/34832号公報を参照できる。

本発明による医薬組成物に添加されるシヨ糖脂肪酸エステルは、市販されているものから選択して使用できる。

シヨ糖脂肪酸エステルは、薬学上許容され、かつ非晶質セフジトレン ビボキシルの非晶質維持期間を延長するものであればその種類は特に限定されないが、HLB値が高い親水性のものが好ましく、例えば、HLB値が10以上のもの、好ましくはHLB値が11～20のものをを用いることができる。HLB値は日本油化学協会編「基準油脂分析試験法」（1971）に準じて算出することができる。シヨ糖脂肪酸エステルは、1種または必要に応じて2種以上を混合して使用することができる。

シヨ糖脂肪酸エステルの配合量はセフジトレン ビボキシル100mg力価相当量に対して0.1～100mgとすることができ、好ましくは0.1～5mgである。

本発明による医薬組成物は、好ましくは、薬学上許容される高分子を更に含んでいてもよい。薬学上許容される高分子をシヨ糖脂肪酸エステルとともに非晶質セフジトレン ビボキシルを含有する粒子に添加することにより非晶質セフジトレン ビボキシルの非晶質維持期間を著しく延長することができる。

本発明による医薬組成物に添加できる薬学上許容される高分子は、市販されているものから選択して使用できる。

高分子は非晶質セフジトレン ビボキシルの非晶質維持期間の延長を阻害しないもの、あるいは非晶質維持期間をより延長させるものであればその種類は特に限定されないが、好ましくは薬学上許容される水溶性高分子を使用できる。

使用できる高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース（MC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）が挙げられ、好ましくは、HPMC、MC、およびHECである。高分子は1種または必要に応じて2種以上を混合して使用することができる。

非晶質セフジトレン ビボキシルを含有する粒子への高分子の配合量はセフジトレン ビボキシル100mg力価相当量に対して1～100mgとすることができ、好ましくは1～50mgである。

本発明による医薬組成物は、非晶質セフジトレン ビボキシルを含有する粉体または粒体をシヨ糖脂肪酸エステルおよび場合によっては薬学上許容される高分

子および／または１種以上の薬学上許容される添加剤中に粒子を維持したまま存在させた混合物または湿式造粒物であることを特徴とする。すなわち本発明による医薬組成物は、有効成分をシヨ糖脂肪酸エステルを含む他の成分中に分子レベルで分散させた混合物、例えば、有効成分およびシヨ糖脂肪酸エステルを含む他の成分を溶媒に溶解させ、次いで溶媒を留去することにより得られた固体分散体、とは区別される。本発明による医薬組成物は、例えば、①粉体または粒体の各種成分をそのまま混合することによって、②固形状の各種成分を解砕しながら混合することによって、あるいは③有効成分以外の結合剤等を溶媒（例えば精製水）に溶解して得られた結合液を、有効成分を含む粉末混合物に加えて湿式造粒することによって、製造することができる。

本発明による医薬組成物は、薬剤として経口投与に適した種々の剤形に処方することができる。経口投与に適した製剤としては、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤が挙げられる。経口投与に適した製剤は、賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などの通常使用される１種以上の薬学上許容される添加剤を用いて常法により製造することができる。

医薬組成物中におけるセフジトレン ピボキシルの含有量はその剤形に応じて異なるが、全組成物中５～９０重量％、好ましくは１０～８０重量％とすることができる。細菌による感染症などの治療および予防のための投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常成人１日当たり約３００～８００ｍｇ程度とするのがよく、これを１日１回または数回に分けて投与することができる。

実 施 例

以下の例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

参考例１～５および実施例１～５

表１に示す配合比率で非晶質セフジトレン ピボキシルを含有する粒子と界面活性剤とを混合して均一な粉末混合物を得た。

なお、実施例で使用した非晶質セフジトレン ピボキシルを含有する粒子は、W O 9 9 / 3 4 8 3 2号公報に従って、セフジトレン ピボキシルと水溶性高分子とを共沈殿させることにより製造した。

表 1

	界面活性剤	組成比（薬物：界面活性剤）
参考例 1	—	1 0 0 m g 力価：—
実施例 1	シヨ糖脂肪酸エステル（DKエステルSS、HLB値＝20、第一工業製薬株式会社）	1 0 0 m g 力価：5 m g
実施例 2	シヨ糖脂肪酸エステル（DKエステルF-140、HLB値＝13、第一工業製薬株式会社）	1 0 0 m g 力価：5 m g
実施例 3	シヨ糖脂肪酸エステル（DKエステルF-110、HLB値＝11、第一工業製薬株式会社）	1 0 0 m g 力価：5 m g
実施例 4	シヨ糖脂肪酸エステル（サーフホープJ-1811、HLB値＝11、三菱化学フーズ株式会社）	1 0 0 m g 力価：5 m g
実施例 5	シヨ糖脂肪酸エステル（サーフホープJ-1216、HLB値＝16、三菱化学フーズ株式会社）	1 0 0 m g 力価：5 m g
参考例 2	ポリソルベート80 （ニッコールTO-10M、日光ケミカルズ株式会社）	1 0 0 m g 力価：5 m g
参考例 3	ポリオキシシル40 （ニッコールMYS-40、日光ケミカルズ株式会社）	1 0 0 m g 力価：5 m g
参考例 4	POE（105）POP（5）グリコール （PEP-101、フロイント産業株式会社）	1 0 0 m g 力価：5 m g
参考例 5	ラウリル硫酸ナトリウム （エマール0S、花王株式会社）	1 0 0 m g 力価：5 m g

試験例 1

非晶質セフジトレン ピボキシルの懸濁濃度が10mg/mLであり、表1に示す組成比となるように各添加物を添加した懸濁液を調製した。具体的には、水350mLあるいは水350mLに各界面活性剤を溶解した水溶液を、3.5g力価相当量の非晶質セフジトレン ピボキシルに加え、懸濁液とした。調製した懸濁液について、非晶質維持期間を評価した。

非晶質維持期間は次のように測定した。すなわち、懸濁液を25℃（気密）条件下で保存し、調製直後、1、2、3、5、7、10、14日後にサンプリングした。サンプリングした懸濁液を遠心分離し、残渣を減圧乾燥したものについて、粉末X線回折測定を行った。結果を表2に示す。

表 2

	調製直後	1 D	2 D	3 D	5 D	7 D	10 D	14 D
参考例 1	A	A	C	C	C	C	C	C
実施例 1	A	A	A	A	C	C	C	C
実施例 2	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例 3	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例 4	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例 5	A	A	A	C	C	C	C	C
参考例 2	C	C	C	C	C	C	C	C
参考例 3	C	C	C	C	C	C	C	C
参考例 4	A	C	C	C	C	C	C	C
参考例 5	A	A	C	C	C	C	C	C

C : 結晶、A : 非晶体

シヨ糖脂肪酸脂肪酸エステル以外の界面活性剤では、非晶質セフジトレン ビボキシルの結晶化が促進されているのに対し、シヨ糖脂肪酸エステルでは、非晶質維持期間が延長された。

実施例 6～13

表 3 に示す配合比率で非晶質セフジトレン ビボキシルを含有する粒子と界面活性剤と高分子とを混合して均一な粉末混合物を得た。

表 3

	界面活性剤	高分子	組成比 (薬物 : 界面活性剤 : 高分子)
実施例 6	シヨ糖脂肪酸エステル	—	100mg力価 : 0.1mg : —
実施例 7	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価 : 0.1mg : 1mg
実施例 8	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価 : 0.1mg : 100mg
実施例 9	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価 : 5mg : 1mg
実施例 10	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価 : 5mg : 50mg
実施例 11	シヨ糖脂肪酸エステル	MC	100mg力価 : 5mg : 50mg
実施例 12	シヨ糖脂肪酸エステル	HEC	100mg力価 : 5mg : 50mg
実施例 13	シヨ糖脂肪酸エステル	—	100mg力価 : 100mg : —

シヨ糖脂肪酸エステル : DKエステルSS、HLB値 = 20、第一工業製薬株式会社
 HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) : TC-5R、信越化学株式会社
 MC (メチルセルロース) : メトロゾスM-4、信越化学株式会社
 HEC (ヒドロキシエチルセルロース) : HECダイセルSP400、ダイセル化学工業株式会社

試験例 2

非晶質セフジトレン ビボキシルの懸濁濃度が 10 mg/mL であり、表 3 に示す組成比となるように各添加物を添加した懸濁液を調製した。具体的には、水 350 mL にシヨ糖脂肪酸エステル（DKエステルSS）および各高分子を溶解し、この水溶液を 3.5 g 力価相当量の非晶質セフジトレン ビボキシルに加え、懸濁液とした。調製した懸濁液について、非晶質維持期間を評価した。

非晶質維持期間は次のように測定した。すなわち、懸濁液を 25°C （気密）条件下で保存し、調製直後、1、2、3、5、7、10、14 日後にサンプリングした。サンプリングした懸濁液を遠心分離し、残渣を減圧乾燥したものについて、粉末 X 線回折測定を行った。結果を表 4 に示す。

表 4

	シヨ糖脂肪酸 エステル 配合量※	高分子配合量※	調製 直後	1 D	2 D	3 D	5 D	7 D	10 D	14 D
参考例 1	—	—	A	A	C	C	C	C	C	C
実施例 6	0.1 mg	—	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例 7	0.1 mg	HPMC 1 mg	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例 8	0.1 mg	HPMC 100 mg	A	A	A	A	C	C	C	C
実施例 1	5 mg	—	A	A	A	A	C	C	C	C
実施例 9	5 mg	HPMC 1 mg	A	A	A	A	C	C	C	C
実施例 10	5 mg	HPMC 50 mg	A	A	A	A	A	A	A	C
実施例 11	5 mg	MC 50 mg	A	A	A	A	A	A	C	C
実施例 12	5 mg	HEC 50 mg	A	A	A	A	A	A	C	C
実施例 13	100 mg	—	A	A	A	A	A	C	C	C

C : 結晶、A : 非晶体

※非晶質セフジトレン ビボキシル 100 mg 力価に対する配合量

シヨ糖脂肪酸エステルは僅か 0.1 mg の添加により非晶質維持期間の延長が認められた。また、各高分子の添加により、非晶質維持期間の更なる延長が認められた。

参考例 6、7 および実施例 14

表 5 に示す配合比率で錠剤を製造した。参考例 6 においては結合剤、参考例 7 においてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、実施例 14 においてはシヨ糖脂肪酸エステルとヒドロキシプロピルメチルセルロースを、それぞれ精製水に溶

解し、結合液を得た。次いで残りの成分の粉末混合物に適量の上記結合液を加え、常法により湿式造粒した後、精製水を留去して顆粒を得た。この顆粒 200 mg を圧縮成型し、両面が平らな錠剤を得た。

表 5

	参考例 6	参考例 7	実施例 14
非晶質セフジトレン ピボキシ ルを含有する粒子	100 mg 力価相当量	100 mg 力価相当量	100 mg 力価相当量
カゼインナトリウム	50 mg	—	—
シヨ糖脂肪酸エステル	—	—	5 mg
ヒドロキシプロピルメチル セルロース	—	40 mg	40 mg
崩壊剤	30 mg	30 mg	30 mg
結合剤	20 mg	—	—
賦形剤	残部	残部	残部
合計	1000 mg	1000 mg	1000 mg

試験例 3

参考例 6、7、実施例 14 で得た錠剤について濡れ性を評価した。得られた錠剤に水 10 μ L を滴下し、水滴が完全に錠剤中に吸収されるまでの時間を測定した。結果を表 6 に示す。

表 6

	1	2	3	平均	S. D.
参考例 6	431	422	427	427	5
参考例 7	745	584	648	659	81
実施例 14	289	155	233	226	67

(単位 ; 秒)

カゼインナトリウムおよびシヨ糖脂肪酸エステルを含有しない錠剤（参考例 7）と比較し、カゼインナトリウムを含有する錠剤（参考例 6）は水の浸透時間が速くなった。さらに、シヨ糖脂肪酸エステルを含有する錠剤（実施例 14）は、カゼインナトリウムを含有する錠剤よりも顕著に水の浸透時間が短縮された。本発明による組成物は従来の濡れ性改善方法よりも顕著に濡れ性を改善することが判明した。

試験例 4

参考例 6 および実施例 1 4 で得た顆粒について、ヒトにおける経口吸収性を評価した。すなわち、健常成人 2 4 名によるクロスオーバー試験を実施した。顆粒 1 0 0 0 m g を絶食下、水 1 5 0 m L で服用し、所定時間後に採血、H P L C で血中濃度を測定した。結果を表 7 および 8 並びに図 1 に示す。

表 7

時間 (時間)	参考例 6		実施例 1 4	
	平均血中濃度	S. D.	平均血中濃度	S. D.
0. 5	0. 4 9	0. 2 8	0. 7 9	0. 3 2
0. 7 5	0. 7 6	0. 3 6	1. 2 1	0. 3 7
1	0. 9 0	0. 3 3	1. 2 4	0. 3 1
1. 5	0. 9 5	0. 2 7	1. 1 0	0. 2 9
2	0. 8 1	0. 2 3	0. 8 4	0. 2 8
2. 5	0. 6 5	0. 2 0	0. 6 5	0. 2 0
3	0. 4 8	0. 1 4	0. 4 7	0. 1 7
4	0. 2 6	0. 0 9	0. 2 7	0. 1 0
5	0. 1 6	0. 0 5	0. 1 6	0. 0 8
6	0. 0 9	0. 0 4	0. 0 9	0. 0 4
8	0. 0 1	0. 0 3	0. 0 1	0. 0 3

(単位 ; $\mu\text{g}/\text{mL}$)

表 8

	最高血中濃度(C _{max}) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		血中濃度曲線下面積(AUC) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)		最高血中濃度到達時間(T _{max}) (hr)	
	平均	S. D.	平均	S. D.	平均	S. D.
参考例 6	1. 0 7	0. 2 8	2. 8 5	0. 6 6	1. 4 6	0. 4 8
実施例 1 4	1. 3 0	0. 3 3	3. 3 0	0. 9 0	0. 9 6	0. 2 8

従来の経口吸収性が向上した顆粒 (参考例 6) と比較し、本発明による組成物 (実施例 1 4) は最高血中濃度 (C_{max}) および血中濃度曲線下面積 (AUC) が増大、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) が短縮し、経口吸収性および即効性が顕著に向上した。

請 求 の 範 囲

1. 非晶質セフジトレン ピボキシルとシヨ糖脂肪酸エステルとを含んでなる医薬組成物であって、非晶質セフジトレン ピボキシルを含有する粒子をその粒子状態を維持したままシヨ糖脂肪酸エステルと混合または湿式造粒してなる、医薬組成物。

2. シヨ糖脂肪酸エステルをセフジトレン ピボキシル 100mg力価相当量に対し、0.1～100mg含有する、請求項1に記載の医薬組成物。

3. 薬学上許容される高分子を更に含んでなる、請求項1または2に記載の医薬組成物。

4. 高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、およびヒドロキシプロピルセルロースから選択される1種または2種以上の水溶性高分子である、請求項3に記載の医薬組成物。

5. 高分子をセフジトレン ピボキシル 100mg力価相当量に対し、1～100mg含有する、請求項3または4に記載の医薬組成物。

6. 1種以上の薬学上許容される添加剤を更に含んでなる、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

///

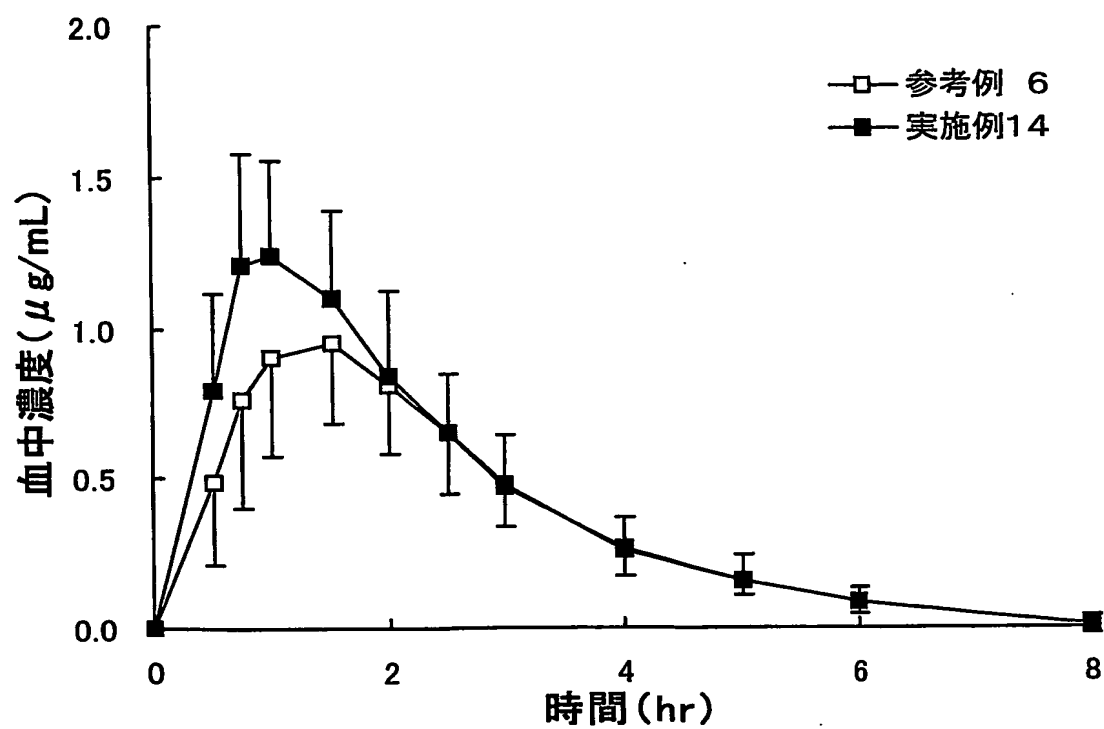


FIG. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/546, 47/26, 47/38, 9/14, 9/20, A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/546, 47/26, 47/38, 9/14, 9/20, A61P31/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/34832 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.), 15 July, 1999 (15.07.99), & CA 2316841 A & AU 9917845 A & BR 9907084 A & EP 1051978 A1 & US 6342493 B1 & US 2002/037322 A1	1-6
Y	JP 2001-131071 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.), 15 May, 2001 (15.05.01), (Family: none)	1-6
P, A	WO 02/087588 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.), 07 November, 2002 (07.11.02), & JP 2003-12517 A	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 20 June, 2003 (20.06.03)

Date of mailing of the international search report
 08 July, 2003 (08.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/05461

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02/096354 A2 (TAP PHARM. PROD., INC.), 05 December, 2002 (05.12.02), & US 2003/060451 A1	1-6
Y	JP 63-265226 A (FUJISAWA PHARM CO., LTD.), 18 November, 1987 (18.11.87), (Family: none)	1-6
Y	JP 60-188320 A (ASAHI CHEM. IND. CO., LTD.), 25 September, 1985 (25.09.85), (Family: none)	1-6
Y	JP 60-132918 A (ASAHI CHEM. IND. CO., LTD.), 16 July, 1985 (16.07.85), (Family: none)	1-6
Y	JP 60-126230 A (ASAHI CHEM. IND. CO., LTD.), 05 July, 1985 (05.07.85), (Family: none)	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K31/546, 47/26, 47/38, 9/14, 9/20, A61P31/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K31/546, 47/26, 47/38, 9/14, 9/20, A61P31/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/34832 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 1999. 07. 15 & CA 2316841 A & AU 9917845 A & BR 9907084 A & EP 1051978 A1 & US 6342493 B1 & US 2002/037322 A1	1-6
Y	JP 2001-131071 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 2001. 05. 15 (ファミリーなし)	1-6
PA	WO 02/087588 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 2002. 11. 07 & JP 2003-12517 A	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 06. 03

国際調査報告の発送日

08.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 02/096354 A2(TAP PHARM. PROD., INC.) 2002. 12. 05 & US 2003/060451 A1	1-6
Y	JP 62-265226 A(FUJISAWA PHARM. CO., LTD.) 1987. 11. 18 (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 60-188320 A(ASAHI CHEM. IND. CO., LTD.) 1985. 09. 25 (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 60-132918 A(ASAHI CHEM. IND. CO., LTD.) 1985. 07. 16 (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 60-126230 A(ASAHI CHEM. IND. CO., LTD.) 1985. 07. 05 (ファミリーなし)	1-6